THESIS MUNICH 1965

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER ÄTIOLOGIE DES KORPUSKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
PETER ENGELBRECHT

München 1965

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER ÄTIOLOGIE DES KORPUSKARZINOMS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
PETER ENGELBRECHT

München 1965

Dekan: Professor Dr. O. Hug

Referent: Professor Dr. J. Ries

Korreferent: Professor Dr. W. Bickenbach

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Tag der mündlichen Prüfung: 13.4.1965

MEINEN ELTERN

I N H A L T

		Seite
A.	ALLGEMEINES ÜBER DAS KORPUSKARZINOM	
I.	Zur Frage der Häufigkeit des Korpuskarzinoms	7
II.	Zur Ätiologie des Korpuskarzinoms	8
III.	Das Erscheinungsbild des Korpuskarzinoms	9
IV.	Symptome, Einteilung, Therapie, Heilungsziffern	10
B.	STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN DER ANAMNESEN	
I.	Allgemeines über die Anamnese	11
II.	Angaben über Adipositas	12
III.	Angaben über Diabetes mellitus	13
IV.	Angaben über Myome	14
V.	Angaben über frühere Strahlenbehandlungen	15
VI.	Das Alter bei Erstbehandlung	17
VII.	Die Periodenblutungen	18
VIII.	Das Alter beim Eintritt in die Menarche	19
IX.	Das Alter beim Eintritt in die Menopause mit einem Kapitel über die hormonale Situation im Klimakterium	19
X.	Die Anzahl der Kinder	24
XI.	Die Anzahl der Aborte	30
XII.	Das Intervall zwischen der Geburt des letzten Kindes und dem Auftreten des Korpuskarzinoms	30
XIII.	Das Intervall zwischen letztem Abort und dem Auftreten des Korpuskarzinoms	31
C.	ZUSAMMENFASSUNG	33
D.	SCHRIFTTUM	35

ALLGEMEINES ÜBER DAS KORPUSKARZINOM

I. ZUR FRAGE DER HÄUFIGKEIT DES KORPUSKARZINOMS

Das Karzinom der Gebärmutter ist unter den malignen Neubildungen des Menschen ein ungemein häufiges Vorkommnis. Wie aus den Weltstatistiken über den Krebs übereinstimmend hervorgeht, wird es nur von den Karzinomen der Verdauungswege übertroffen. Zergliedert man die Krebse des weiblichen Genitale in solche des Kollum und des Korpus, so ergeben die Statistiken die allgemein bekannte Tatsache, daß das Kollumkarzinom das Korpuskarzinom an Häufigkeit übertrifft.

HINSELMANN hat aus der Literatur (1930) ein Verhältnis von 15 : 1 angegeben, LIMBURG und THOMSEN (1949) ein Verhältnis von 5 : 1; am Wiener Pathologisch-Anatomischen Institut (CHIARI) wurde unter dem 1941 - 1950 eingeschickten Operationsmaterial ein Verhältnis von 3, 5 : 1 errechnet und auch aus der englischen Statistik HARTNETTS (1949) ist ein Verhältnis von 3 : 1 zu Gunsten des Kollumkarzinoms zu entnehmen.

Es hat somit den Anschein, daß ebenso wie bei der allgemeinen Häufigkeit des Gebärmutterkrebses auch im Verhältnis des Korpuskarzinoms zum Kollumkarzinom gewisse örtliche wie auch zeitliche Faktoren eine Rolle spielen würden - zeitliche insofern, als in den letzten Jahren die Zahl der Korpuskarzinome ständig zugenommen hat. Die Ursachen hierfür sind verschiedenster Natur. Einer der Hauptgründe dürfte jedoch die höhere durchschnittliche Lebenserwartung der Frau sein, da ja das Korpuskarzinom einen deutlich höheren Altersgipfel zeigt als das Kollumkarzinom.

II. ZUR ÄTIOLOGIE DES KORPUSKARZINOMS

Auf die allgemein bekannten Theorien der Krebsentstehung (VIRCHOW, RIBBERT, CONHEIM, K.H. BAUR usw.) sei hier nicht näher eingegangen, es soll nur ein kleiner Überblick über die möglichen Entstehungsursachen des Korpuskarzinoms im Speziellen gegeben werden.

Die Zahl der Korpuskarzinomfälle ist, wie oben angeführt, ständig in Zunahme begriffen und so ist nur verständlich, daß auch die Theorien über die Ätiologie des Endometriumkrebses wieder mehr zur Diskussion stehen. Es werden eine Menge von Faktoren für die Entwicklung dieses Krebses verantwortlich gemacht, wie z.B. die Erblichkeit: Korpuskarzinom findet sich relativ häufig (12 - 28 %) in sogenannten Krebsfamilien, es soll auch Zwillingsfälle gegeben haben, wo dieser Uteruskrebs ungefähr im selben Alter auftrat. (CORSCADEN)

Außerdem wird die wirtschaftliche und finanzielle Situation mit in die Betrachtungen einbezogen, denn es fiel auf, daß besonders wohlhabende, zur Bequemlichkeit neigende Patientinnen zu Korpuskarzinom veranlagt sind. Ein Grund dafür kann in einer zu üppigen Ernährungsweise gesehen werden, die oft mit Fettsucht, Diabetes mellitus und Hypertension Hand in Hand geht. Insofern scheint Fettleibigkeit kein unwesentlicher Faktor zu sein.

Weiterhin war auffallend, daß bei einem Vergleich von unverheirateten Korpuskarzinomkranken mit unverheirateten Zervixkarzinompatientinnen das Verhältnis sehr zu Ungunsten des Korpuskarzinoms ausfiel:

	Zahl der Fälle	Zahl der Unverheirateten in %
Zervix-Ca.	550	5, 6
Korpus-Ca.	206	24, 8

Tabelle aus: Gynecologie Cancer, J.A. Seite 319.

In diesem Zusammenhang wurden auch die Geburtenzahlen untersucht und man kam, zumindest was die Uteruskrebse betrifft, zu sehr aufschlußreichen Ergebnissen. (Näheres siehe Seite 24)

Alle Untersuchungsergebnisse waren außerordentlich interessant, ließen aber, jedes für sich genommen, keine Schlüsse in Bezug auf die Ursache des Endometriumkrebses zu; alle im Zusammenhang betrachtet wiesen sie jedoch auf Einflüsse oder Störungen im hormonalen Geschehen hin. Aus diesem Grunde wurden dann in den Anamnesen nach Menstruationsstörungen geforscht, man erstellte Statistiken über das Menarchenalter und Menopausenalter (siehe entsprechende Kapitel) und kam auf diese Weise immer mehr dazu, die Hauptursache bei den Geschlechtshormonen, insbesondere bei den Östrogenen zu suchen. Die Behauptung, die Östrogene seien für die Entstehung des Korpuskarzinoms verantwortlich, ließ sich nie beweisen, aber es war doch sehr auffällig, daß das Korpuskarzinom gehäuft nach Östrogentherapie, bei Östrogen bildenden Tumoren oder bei Hyperplasie der Endometriumschleimhaut auftrat.

Die Meinung der Forscher geht in diesem Punkt nach wie vor weit auseinander und es ist nicht abzusehen, wann die sichere oder wahrscheinliche Ursache gefunden wird. Dies ist umso schwieriger, als das Problem des Korpuskarzinoms sicher nicht nur im Rahmen der Gynäkologie gelöst werden kann, sondern in Zusammenarbeit mit der Disziplin der allgemeinen Krebsforschung.

III. DAS ERSCHEINUNGSBILD DES KORPUSKARZINOMS

Was das Korpuskarzinom selbst betrifft, so ist das Erscheinungsbild, makroskopisch betrachtet, gegenüber dem Kollumkarzinom wesentlich einheitlicher. Dies mag in dem Umstand begründet sein, daß als Matrix des Korpuskarzinoms eine einheitliche Schleimhautfläche, eben die Korpusmukosa, in Frage kommt (CHIARI).

Als Sitz für das Karzinom wird der Fundus Uteri, die Tubenwinkel und der Isthmus Uteri bevorzugt. In der überwiegenden Zahl der Fälle erscheint das Korpus-Ca. als „Carcinoma diffusum". Die ganze Innenfläche des Gebärmutterkörpers ist hier durch eine ausgedehnte, grobe Gewebsmasse ausgekleidet. LAHM sieht diese diffuse Entwicklung als ein charakteristisches Merkmal für das Korpuskarzinom an. Er bezeichnet es als einen Schleimhautkrebs, als „Carcinoma sui generis", was seine biologischen Besonderheiten, z.B. seine anfänglich geringere Malignität, sein Auftreten in höherem Alter usw. verständlich mache. Seltener stellt sich das Korpuskarzinom als eine umschriebene oder zottige Neubildung, als „Carcinoma circumscriptum" dar oder ganz selten in Form von Geschwüren mit derbem, harten Grund (SCHAUENSTEIN).

Auch die diffusen Karzinome pflegen im allgemeinen nicht auf den inneren Muttermund überzugreifen und wenn, dann erst sehr spät. Ebenso wie am Kollum des Uterus beobachtet man exophytisches, d. h. die vom Mutterboden in das Cavum uteri hineinwachsende Form und endophytisches Wachstum, wobei hier eine primär vorherrschende Invasionstendenz besteht. Der Krebs kann dann bis unter die Serosa dringen und sich eventuell sogar auf das Beckenperitoneum, Blase, Mastdarm, Netz usw. ausbreiten.

Was die Histologie des Korpuskarzinoms angeht, so sind hauptsächlich die Drüsenepithelien Ausgangspunkte für das Karzinom. HEALY und CUTLER gehen schematisch gemäß nachfolgend aufgeführtem Einteilungsprinzip vor, das mit mehr oder weniger großen Abwandlungen auch den meisten anderen histologischen Klassifizierungen zugrunde liegt.

Grad I : Oberflächliches, papilläres Adenoma malignum
Grad II : Adenoma malignum
Grad III : Adenocarcinoma
Grad IV : Diffus anaplastisches Karzinom

BLAIKELY, KOTTMEIER, MARTIUS und MEIGS verwiesen auf die bestehenden Zusammenhänge zwischen dem Differenzierungsgrad eines Korpuskarzinoms und seiner Malignität, indem das hochdifferenzierte Karzinom sich vorwiegend oberflächlich, auch in die Endozervix hinein entwickelt, während anaplastische Karzinome eher die Tendenz zur Infiltration in die Tiefe zeigen (HOFFMANN).

IV. SYMPTOME, EINTEILUNG, THERAPIE, HEILUNGSZIFFERN DES KORPUSKARZINOMS

Die Beschwerden, welche die Patientinnen in die Sprechstunde des Arztes führen, sind verschiedenartig: Allgemeine Frühsymptome sind korporaler Fluor, außerdem bei Frauen vor der Menopause Kolpitis und Metrorrhagien, nach der Menopause uterine Blutungen (in 80 - 90 % der Fälle). Als Spätsymptome des Korpuskarzinoms sind wehenartige Schmerzen (auch SIMSON'sche Schmerzen genannt), Gewichtsverlust und Anämie zu werten. Bei diesen und ähnlichen Beschwerden

sollte der untersuchende Gynäkologe unbedingt eine fraktionierte Probekürettage vornehmen. Hat sich das Abrasionsmaterial histologisch als Karzinom erwiesen, so ist es doch nicht möglich, aufgrund des Befundes eine Prognose für das Schicksal der Patientin zu stellen, denn es gibt erhebliche Malignitätsunterschiede. Krebse mit papillären oder fibroepithelialen Wucherungen können jahrelang vorhanden sein, ohne zu metastasieren.

Eine der übersichtlichsten Stadieneinteilungen wurde 1955 von BICKENBACH vorgeschlagen. Sie ähnelt im Prinzip der von WIMHÖFER, ZEITZ und RUNGE empfohlenen, enthält aber keine Gruppe 0. Sie lautet:

Stadium I: Karzinom auf das Korpus Uteri beschränkt

Stadium II: Mitbeteiligung der Zervix Uteri

Stadium III: Ausbreitung über den Uterus hinaus, aber im Rahmen der Beckenorgane, ausgenommen Blase und Darm

Stadium IV: Ausbreitung über das Becken hinaus, Beteiligung von Vulva, Blase und Darm.

Die einzig brauchbaren Waffen sind auch heute noch Operation und Bestrahlung. Der Erfolg der Therapie hängt wiederum von dem Wachstumsstadium des Karzinoms ab. Die optimale Therapie des Korpuskarzinoms besteht zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Operation in der Form einer Totalextirpation des Uterus unter Mitnahme der Adnexe und in der Kombination derselben mit der Strahlentherapie (HOFFMANN). Im internationalen Durchschnitt zeigt sich der Anstieg der Heilungsergebnisse beim Korpus Karzinom aus folgenden Zahlen:

Annual Report / Band	VIII	IX	X	XI	XII
Gesammelt	1952	1953	1954	1957	1960
Relative Heilungsziffer	52,4 %	53,0 %	54,3 %	56,5 %	58,1 %

I. ALLGEMEINES ÜBER DIE ANAMNESE

Gleich zu Beginn der Arbeit stößt man auf erhebliche Schwierigkeiten, da man feststellen muß, daß die Krankenblätter oft sehr unzulängliche Angaben der Patientinnen selbst enthalten und auch von den betreffenden Ärzten recht ungenau geschrieben worden sind. Die unpräzisen Angaben der Patientinnen lassen sich zum Teil auf ihr schlechtes Erinnerungsvermögen, zum anderen auf ihre Nachlässigkeit und Fehleinschätzung wichtiger Tatsachen zurückführen. Oft werden auch ganz bewußt gewisse Tatsachen verschwiegen (unerlaubte Eingriffe u. a.), so daß ein verzerrtes Bild entstehen muß.

Was die Ungenauigkeiten der Angaben von Seiten des Untersuchers betrifft, so können diese z.B. von der mangelnden Ausbildung herrühren (in vielen Kliniken werden die Anamnesen von Famuli aufgenommen), oder auch durch Zeitmangel und Nachlässigkeit bedingt sein.

Wenn also die Anamnesen durch die Schuld von Patientinnen und Ärzten nur eine begrenzte Genauigkeit aufweisen, dann können meine Untersuchungsergebnisse auch nur bedingt genau sein. Bei den nun folgenden Untersuchungen standen mir die Krankenblätter der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1955 - 1961 zur Verfügung.

II. ANGABEN ÜBER ADIPOSITAS

Während beim Karzinom des Gebärmutterhalses nach den heutigen Erkenntnissen konstitutionelle Faktoren wohl keine Rolle spielen, hat es den Anschein, als ob sich das Korpuskarzinom auf dem Boden eines bestimmten Konstitutionstyps bzw. aus einer charakteristischen endokrinen Situation heraus entwickelt (DIBBELT und Mitarbeiter). Diabetes mellitus, Hypertonie, Übergewichtigkeit sollen

bei Korpuskarzinomkranken häufig gefunden werden (CORSCADEN und GUSBERG, GÄRNET, WEBER, RUMMEL). Was die Übergewichtigkeit bzw. Adipositas betrifft, so waren aus den Anamnesen meiner 560 Patientinnen zu entnehmen, daß 33,9 % mehr oder weniger stark adipös waren. Ähnliche Ergebnisse hatte auch WOLF mit 19,6 % bei 92 Kranken. In der amerikanischen Literatur fanden MOSS und PALMER, daß mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Korpuskarzinom fettleibig waren. DOCKERTY fand ähnliches bei jungen Frauen. 13 von 32 Patientinnen unter 40 Jahren waren adipös, 6 von diesen Frauen wogen über 200 Pfund.

III. ANGABEN ÜBER DIABETES MELLITUS

Von insgesamt 560 Patientinnen hatten 21 Diabetes, d. h. 3,7 %. Von diesen 21 Frauen waren 12 (= 2,1 %) zugleich adipös. SCHEFFEY fand unter seinen Patientinnen 11 % mit Diabetes, bei KASANMANSCHEFF waren es 1,4 %. DIBBELT und Mitarbeiter berichten in einer neuen Statistik (1963), daß von 351 Korpuskarzinomkranken 23 (= 6,5 %) an manifestem Diabetes litten, im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe von ebenfalls 351 Frauen mit nur 14 (= 3,9 %) Diabetikerinnen. Man sieht, daß die Angaben über die Häufigkeit des Diabetes mellitus sehr unterschiedlich sind. Ob es daher berechtigt ist, bei zuckerkranken Frauen Verdacht auf eine mögliche Erkrankung an Korpuskarzinom zu haben, scheint mir fraglich. KASANMASCHEFF, der die Forschungsergebnisse von WARBURGS anführt, behauptet sogar, daß Diabetes mellitus ausgesprochen krebshemmend sei. Beim Diabetiker zeigt sich eine Verschiebung des pH-Wertes nach der acidotischen Seite hin (mit Werten von pH 7,0 - 6,8), während bei Tumorträgern die Alkalose der Körpersäfte und Gewebe pH-Werte von 7,55 - 7,58 annimmt. Diese nach der alkalischen Seite hin verschobene Wasserstoffjonenkonzentration bietet für die hochvitale Krebszelle günstigere Entwicklungsbedingungen als die nach der sauren Seite hin verschobene Konzentration. MARBLE (1934) sieht den Diabetes mellitus vielmehr als den Begleit- oder Folgezustand der Fettsucht an und findet keine Beziehung zum Korpuskarzinom.

JOSLIN u.a. konnten bei einer Prüfung der Krankengeschichten von 1026 Diabetesfällen aus dem Zeitraum 1937 - 1941 keine Prädisposition für Krebserkrankungen durch Diabetes feststellen; die Verfolgung des Verlaufs entweder bis zum Tode des Patienten oder über die Zeitdauer von 15 Jahren ließ keine größere als die zu erwartende Häufigkeit durch Krebsbefall erkennen.

IV. ANGABEN ÜBER MYOME

Von verschiedenen Autoren wurden Uterusmyome als ein für die Krebsentstehung förderlicher Grund angesehen. STACY fand, daß Myome dreimal so häufig in Zusammenhang mit Korpuskarzinom auftraten als das bei der allgemeinen Aufnahme für chirurgische Hilfeleistungen der Fall war. Bei meinen Untersuchungen stellte ich fest, daß von insgesamt 560 Korpuskarzinomkranken 38 (= 6,8 %) ein Myoma Uteri hatten. Der Prozentsatz ist deshalb so niedrig, weil wenig Operationen ausgeführt wurden und aus diesem Grunde wenige Operationspräparate zur genaueren Untersuchung auf Myome zur Verfügung standen. WOLF fand bei 92 Korpuskarzinomen dreiundzwanzigmal (= 25 %) Myome, allerdings unter Verwendung von histologischem Untersuchungsmaterial. HEALY und BROWN geben in ihrer Sammelstatistik einen wesentlich höheren Anteil an (38 %), ähnlich wie MASSON und GREGG, die auf 36,4 % kamen. Eine neuere Zusammenstellung von DIBBELT und Mitarbeiter gewährt einen noch besseren Überblick:

Häufigkeit von Myombildung in Operationspräparaten von Korpuskarzinomen:

Autor	Zahl der Fälle	Häufigkeit von Myomen
RANDALL und GODDARD	531	121 = 22,8 %
HERTIG, SOMMERS, BENGLOFF	319	121 = 38,0 %
GUSBERG, MOORE, MARTIN	100	28 = 28,0 %
JOHNSON und HAYNES	103	40 = 38,8 %
DIBBELT und Mitarbeiter	309	88 = 28,4 %
Zusammen:	1 362	398 = 29,2 %

Tabelle aus DIBBELT und Mitarbeiter, Zschr.f.Geb.u.Gynaek. 1963, Band 160, Seite 11

Das gemeinsame Auftreten von Fibroiden und Krebs läßt einen gemeinsamen Hintergrund für die Ätiologie der Myome und Endometriumkrebse vermuten (CORSCADEN), zumal NELSON im Uterus von Nagetieren mit hohen Östrogendosen ein Wachstum von Fibroidknötchen hervorrief. CORSCADEN sagt dazu: Sicherlich schrumpfen Myome, wenn die Östrogene durch Kastration oder radiotherapeutische Maßnahmen verschwinden. Die Tatsache ist interessant, allein es fehlt ihr bis jetzt eine wirkliche Grundlage!

V. ANGABEN ÜBER FRÜHERE STRAHLENBEHANDLUNGEN

Viele Veröffentlichungen der letzten Jahre warfen die an und für sich alte Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Bestrahlung des weiblichen Genitale mit ionisierenden Strahlen und der Bildung eines Korpus-Ca. auf. Genaueres ist aus der folgenden Statistik zu ersehen. In dieser Aufstellung sind auch die von HUBER angegebenen Werte verzeichnet, die er am Karzinomgut der Kieler Frauenklinik von 1922 an 79 Kranken fand und bei denen früher eine Kastrationsdosis (KD) verabreicht worden war.

HÄUFIGKEIT DER LOKALISATION DER GENITALEN BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTE AN DER I. UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK MÜNCHEN (GESAMTAUSGANGSMATERIAL 5367 FÄLLE)

	Ohne frühere KD (München)	Ohne frühere KD (Kiel)	Nach früherer KD (München)	Nach früherer KD (Kiel)
Kollum-Ca.	75,6 %		54 %	
Korpus-Ca.	11,2 %	10,8 %	32 %	40,8 %
Ovarial-Ca.	7,7 %	9,4 %	6 %	14,5 %
Vaginal-Ca.	3,3 %		2 %	
Uterus Sarkom	2,2 %		6 %	

Tabelle aus RIES J.K.: Röntgen und Radiumstrahlen als Krebsursache in der Gynaekologie (1954)

Obwohl der klinische Eindruck vorherrscht, daß hier ein Kausalzusammenhang zwischen KD und Krebsbildung besteht, läßt sich die Tatsache nicht eindeutig belegen, weil man einwenden könnte, daß die später an Krebs erkrankten Frauen aufgrund der mit einer KD behandelten „Vorkrankheit" die besten lokalen, hormonalen und allgemeinen Vorbedingungen für die schicksalsmäßige Krebsentstehung bewiesen hätten (RIES).

RIES konnte aber doch durch einen Vergleich des statistisch erfaßten Krankenguts der I. Frauenklinik München mit den Sterblichkeitsziffern der Uteruskarzinomkranken in Oberbayern darlegen, daß die Frauen, welche früher wegen gutartiger Leiden intrauterin mit Radium behandelt wurden, dreimal häufiger an Gebärmutterkrebs erkranken als nicht vorbestrahlte Frauen. Dabei wird die

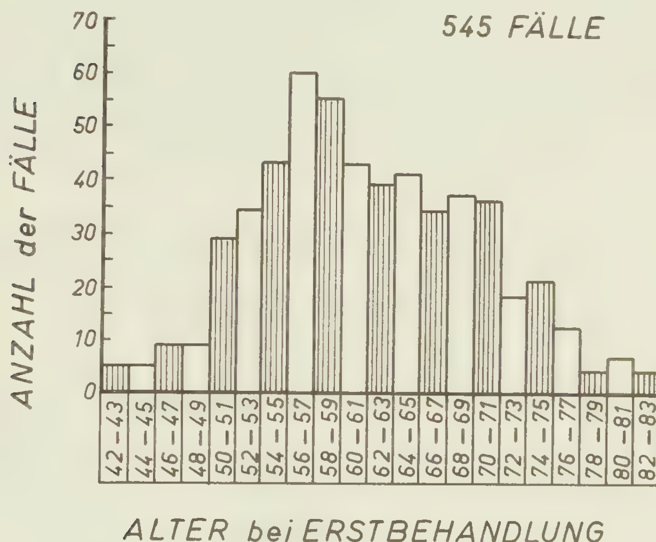
noch teilweise erhalten gebliebene Ovarialfunktion als ein Faktor für die spätere Cancerisierung angesehen. Der Anteil der strahleninduzierten Karzinome und Sarkome betrug 2,4 %. Es erscheint deshalb aber nicht nötig, die Strahlentherapie gutartiger gynaekologischer Erkrankungen aufzugeben, da ein Teil dieser Frauen durch Operation geheilt werden kann. Seit BUMM, WERNER und VOGT als erste darüber berichteten und aufgrund ihrer statistischen Untersuchungen den Schluß zogen, daß grundsätzlich von Strahlenbehandlungen gutartiger gynaekologischer Erkrankungen abzusehen sei, ist diese Frage immer wieder diskutiert worden. DEHLER, WINTZ und WITTENBECK fanden anhand eines umfangreichen Materials, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Röntngenkastrationsbestrahlung und einer späteren Geschwulstentstehung offenbar nicht besteht.

Die Frage nach dem Kausalzusammenhang zwischen Bestrahlung und daraus resultierender Tumorbildung beantwortete man in recht überzeugender Weise, in der Folgezeit aber wurde sie von verschiedenen Autoren auf kasuistischer Basis immer wieder verworfen. Die Diskussion belebte sich nach 1945 erneut.

So fand SPECHTER bei 122 Uterus-Sarkomen, die von 1934 - 1951 an der I. Universitäts-Frauenklinik München beobachtet wurden, 23 Kranke, die aus verschiedenen Gründen (Myome, klimakterische Blutungen) bestrahlt wurden. Nach Ausschaltung von 3 unsicheren Fällen waren dies 16,6 % aller Uterus-Sarkomkranken. HUBER fand einen Anteil von 7 % früherer Kastrationsbestrahlungen beim Gesamtmaterial der Korpuskarzinome. (Er hält trotz dieser relativ hohen Zahl eine direkt induzierende Wirkung der Röntgenkastrationsbestrahlung für unwahrscheinlich.) Ich kann von meinen statistischen Untersuchungen berichten, daß von 560 Patientinnen 36 (= 6,4 %) eine Strahlenbehandlung durchmachten, bevor das Korpuskarzinom auftrat. Welcher Art die Bestrahlung und was der Grund für diese Therapie war, konnte nicht festgestellt werden.

VI. DAS ALTER BEI ERSTBEHANDLUNG

Es standen insgesamt 545 Fälle zur Verfügung. Die jüngste Patientin war 29, die älteste 99 Jahre alt.



Aus obiger Darstellung läßt sich ersehen, daß das Alter karzinomkranker Frauen bei Erstbehandlung hauptsächlich zwischen dem 50. und 77. Lebensjahr liegt. Ferner ist zu beachten, daß die Kurve viel rascher ansteigt, als sie abfällt; d. h. während vor dem 50. Lebensjahr wenig Korpus-Ca.-Fälle zu verzeichnen sind, findet man sogar noch um das 68. Lebensjahr ein unerwartet gehäuftes Auftreten des Karzinoms. Bedenkt man, daß die Zahl der Frauen in diesem verhältnismäßig hohen Lebensalter, verglichen mit denen im 56. und 57. Lebensjahr, wesentlich geringer ist, so kann man sagen, daß zwischen dem 68. und 71. Lebensjahr ein zweiter Kulminationspunkt liegt, der, absolut gesehen, etwa der Höhe des ersten entspricht. Auch bei den Statistiken von CH. WOLF sind die Jahre zwischen 71 und 75 noch stark belastet (17,5 %).

VII. DIE PERIODENBLUTUNGEN

(Angaben über Regeldauer, Intensität der Blutungen und irgendwelche Abnormitäten)

Da heute von vielen Autoren angenommen wird, daß die Karzinomentstehung entscheidend durch hormonale Dysfunktionen beeinflußt, wenn nicht hervorgerufen wird, liegt die Vermutung nahe, daß Menstruationen, die mit Unregelmäßigkeiten oder Beschwerden verbunden sind, in irgend einer Weise den Zeitpunkt des Auftretens des Karzinoms mitbestimmen, eben weil vielleicht schon früher hormonale Fehlleistungen bestanden. Ich untersuchte deshalb 560 Fälle auf die oben genannten Punkte und kam zu folgendem Ergebnis:

Von diesen Frauen gaben 90 (= 16,1 %) Menstruationsstörungen an, das heißt genauer:

67,8 % hatten Perioden, die mit starken Schmerzen oder sehr starken Blutungen verbunden waren;

24,4 % hatten ihre Perioden in unregelmäßigen Abständen oder Blutungen von abnorm kurzer oder langer Dauer;

7,8 % gaben Unregelmäßigkeiten und gleichzeitig Beschwerden bei der Menstruation an.

Auch HERTIG fand bei Frauen jüngeren Alters in 14 von 16 Fällen Menorrhagien. DOCKERTY gibt an, daß von 35 Patientinnen unter 40 Jahren mit Korpuskarzinom 10 Frauen Menorrhagien, 19 Meno-metrorrhagien, 2 Polymenorrhoen hatten und 10 zu gewissen Zeiten an Amenorrhoen litten. Das Stein-Leventhal Syndrom kam dabei in 7 von 35 Fällen vor.

Diese sehr eindrucksvollen Beobachtungen bei Korpuskarzinomkranken weisen doch sehr deutlich auf Dysfunktionen der Geschlechtshormondrüsen hin, was zu weiteren Untersuchungen Anlaß geben sollte.

VIII. DAS ALTER BEIM EINTRITT IN DIE MENARCHE

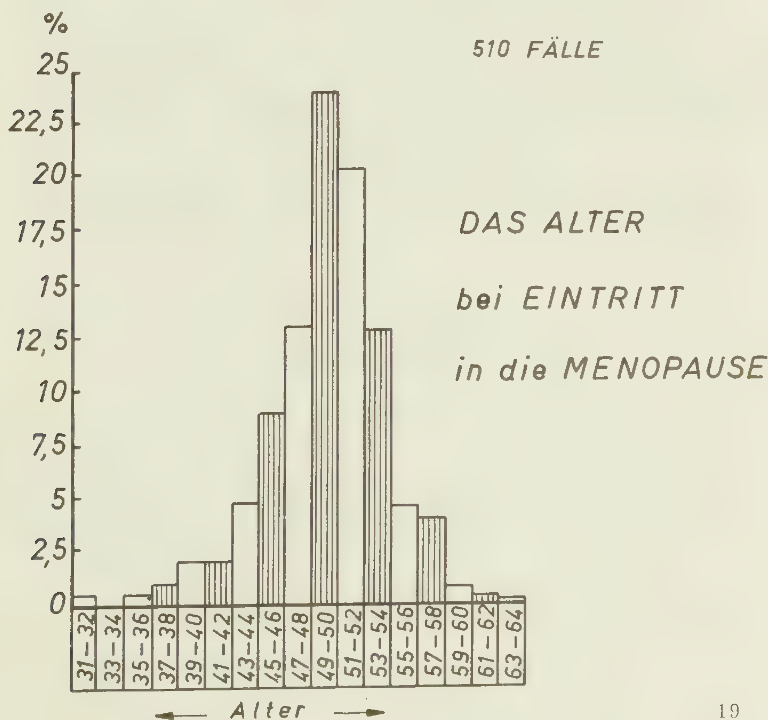
Nach Untersuchung von 560 Fällen kam ich zu folgendem Resultat:

Lebensjahr:	unter 13.	13.	14.	15.	16.	17.	18. und mehr
%	12,1	17,5	20,1	13,6	16,4	9,6	10,8

Nach dieser Zusammenstellung hatten 79,7 % der Patientinnen eine normale Menarche (Regelbeginn spätestens im 16. Lebensjahr), während bei 20,3 %, also bei rund 1/5 eine verspätete Menarche vorlag. Diese Ergebnisse decken sich fast genau mit denen von CH. WOLF. In der übrigen Literatur wird ein noch höherer Prozentsatz von verzögerten Menarchen angegeben, und zwar durchschnittlich 30 %, bei 2/3 trat gleichzeitig eine verspätete Menopause auf.

IX. DAS ALTER BEIM EINTRITT IN DIE MENOPAUSE

Es standen insgesamt 510 Fälle zur Verfügung.



Aus obiger Darstellung ist zu ersehen, daß das Menopausenalter der Korpuskarzinompatientinnen im Durchschnitt eine Höhe von 49 - 50 Jahren hat. Eine etwa erwartete Verschiebung in ein jüngeres Alter findet nicht statt, höchstens eine geringe Verlagerung nach höheren Jahrgängen. Wenn man annimmt, daß die zyklische Ovarialfunktion zwischen dem 43. und 53. Lebensjahr erlischt - bei einem Durchschnittsalter von 48 Jahren - so sind es immer noch 22,3 %, bei denen die letzte Blutung nach dem 52. Lebensjahr erfolgte.

In der amerikanischen Literatur finden sich etwas höhere Ergebnisse. CROSSEN und HOBB fanden bei ihrem Krankengut von 83 Fällen 60 % der Karzinompatientinnen in einem verspäteten Klimakterium. RANDALL fand 35 % mit verzögerter Menopause. Jüngste deutsche Veröffentlichungen (DIBBELT und Mitarbeiter, 1963) errechnen ein Menopausendurchschnittsalter von 49,7 Jahren (241 Fälle), gegenüber einer Kontrollgruppe mit gesunden Frauen von 47,9 Jahren.

Vom praktischen Standpunkt aus sind diese Ergebnisse jedoch wenig nützlich, weil ja 21 - 30 % von Korpuskarzinomen schon vor dem Klimakterium auftreten (CORSCADEN). Eventuell ist auch zu berücksichtigen, daß die Angaben der Patientinnen nicht stimmen, denn die Blutungen hören oft nicht abrupt auf, sie versiegen langsam; ob nun das unregelmäßige, klimakterische Bluten noch ein Zeichen der zurückgehenden Ovarialfunktion ist oder schon das Symptom eines Krebses, ist in vielen Fällen sicher schwer zu entscheiden, wenn nicht eine Probeabrasio gemacht wird.

Im Zusammenhang mit dieser Frage stellte ich einen Vergleich des Menopausenalters mit dem Erstbehandlungsalter der Korpuskarzinomkranken an und fand, daß bei

46 von 560 Frauen (= 8,2 %) das Karzinom i.d. Prämenopause auftrat,

18 " " " (= 3,2 %) " " " Postmenopause " ,

496 " " " (=88,6 %) " " im Senium " .

Die Begriffe Prä- und Postmenopause sowie Senium sind von MARTIUS, HAUSER und WENNER geprägt worden. Sie gestatten eine genaue Unterteilung des Klimakteriums in einzelne Phasen und schließen deshalb Verwechslungen der beiden Begriffe Klimakterium und Menopause, die früher häufig vorkamen, aus. Ich halte es deshalb für notwendig, an dieser Stelle einen kurzen Abriß über die neue Definition von Prä- und Postmenopause sowie Menopause und Senium zu geben. Zugleich soll auch noch die hormonale Situation in diesem Lebensabschnitt der Frau beleuchtet werden, da mir dies zum Verständnis für die möglichen Ursachen der Entstehung des Korpuskarzinoms sehr wichtig erscheint.

Definition des Klimakteriums

Menopause soll den Zeitpunkt der letzten Periodenblutung bezeichnen, während man die Zeitabschnitte vor und nach dieser letzten Blutung Prä- bzw. Postmenopause nennt. Die Ovarialfunktion versiegt während dieser Phasen immer mehr, bis dann völlige Ruhe in den Eierstöcken eintritt. Das Zeitintervall zwischen Menopause und dem Versiegen der Ovarialfunktion wird Klimakterium genannt. Als Senium wird schließlich die Endphase des Alterungsprozesses nach vollständigem Sistieren der Eierstockfunktion bezeichnet.

Die bis jetzt wohl bekannteste Einteilung der Hormonvorgänge hat ZONDEK gemacht. Er unterscheidet:

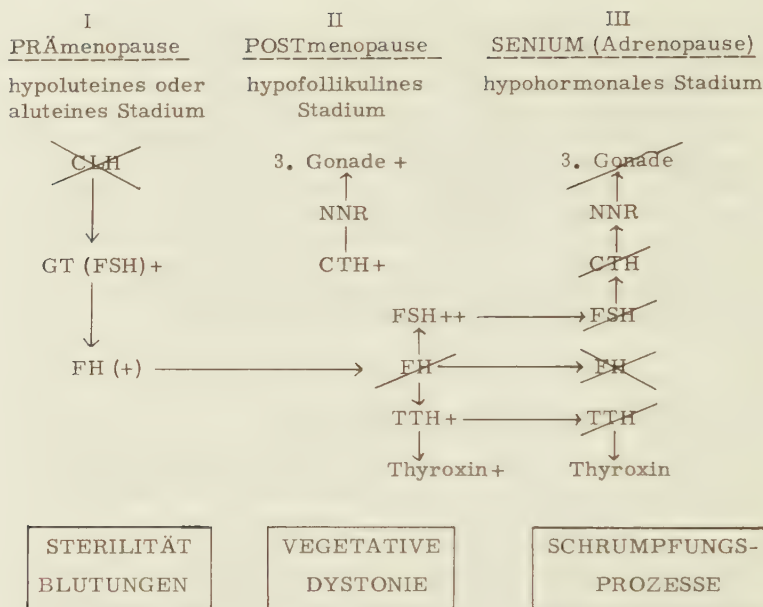
a) Ein polyfollikulines Stadium,

b) ein oligofollikulines Stadium,

c) ein polygonadotropes Stadium,

d) ein oligohormonales Stadium.

In meiner Arbeit möchte ich aber die neuere Einteilung von G.A. HAUSER und WENNER verwenden. Diese Autoren sprechen von Prämenopause, Postmenopause und Senium.



(Schema der endokrinen Umstellung nach WENNER u. HAUSER)

Die Prämenopause

Was ZONDEK die polyfollikuline Phase nennt, betiteln obige Autoren als Prämenopause. Diese glauben, die Bezeichnung 'polyfollikuline Phase' verlassen zu müssen, weil angeblich in den meisten Fällen keine absolute Überproduktion von Follikelhormon (FH) vorliegt, sondern ein Mangel bzw. ein Ausfall von Corpus Luteum Hormon (CLH). Es ergibt sich hieraus ein relativer FH-Hormon-Überschuß, der nicht durch das CLH kompensiert ist. Dieser Überschuß an Follikelhormon wird dadurch erklärt, daß die CLH Produktion mehr oder weniger aufgehört hat, das CLH seine bremsende Wirkung auf die Produktion des gonadotropen Hormons (FSH) im Hypophysenvorderlappen aufgibt und nun das FSH gewissermaßen im Übermaß stimulierend wirkt.

Die Postmenopause

Ist die Menopause erreicht, so bricht die Phase der Postmenopause an, von ZONDEK auch oligofollikuline oder polygonadotrope Phase genannt, wobei HAUSER und WENNER aber betont beide Stadien von ZONDEK in ein sogenanntes hypofollikulines Stadium zusammenziehen, weil beide gleichzeitig auftreten.

Die Follikelproduktion ist nun weitgehend gedrosselt. Die Ausschüttung des gonadotropen Hormons im HVL wird nicht mehr gebremst und deshalb im Übermaß gebildet. FH wird nur noch in kleinsten Mengen produziert und ist im Urin nicht mehr nachweisbar. Gleichzeitig wird in diesem Alter auch vermehrt thyreotropes Hormon (TTH) ausgeschüttet, was als Ursache für eine oft vorkommende Schilddrüsenüberfunktion angesehen werden kann. Ebenso steigt der Spiegel des corticotropen Hormons (CTH), so daß auch die Nebennierenrinde mit einer Funktionssteigerung antwortet. Die NNR bildet dann neben den Corticoiden auch vermehrt FH, Progesteron und Androgene, so daß man wie BOTELLA-LLUSIÁ von einer ‚dritten Gonade' sprechen könnte. WENNER und HAUSER sind also anderer Auffassung als die Autoren JORES, TONUTTI, SELYE, ELERT, die glauben, daß im HVL ein sogenanntes Shiftphänomen auftritt, welches darin besteht, daß bei Zunahme des einen glandotropen Hormons als Reaktion die übrigen in vermindertem Maße gebildet werden.

Diese Periode des Klimakteriums ist klinisch hauptsächlich charakterisiert durch die vielen neuro-vegetativen Störungen, die auf eine Dysregulation im Hypophysenzwischenhirnsystem hinweisen. (HAUSER und WENNER).

Das Senium

Als drittes Stadium folgt das Senium, oder nach ZONDEK das oligohormonale Stadium, in dem auch die vegetative Funktion des Ovars sistiert und sämtliche Drüsen und Gewebe Alterungsprozesse und Atrophien durchmachen. Die Follikelhormonausscheidung sinkt nun ganz ab und erreicht sogar Werte, die tiefer liegen als diejenigen des Mannes (ALBERT und Mitarbeiter). Ebensowenig wird die Nebennierenrinde von den Alterungsprozessen verschont, die Funktion der ‚dritten Gonade' erlischt, und damit ist das Stadium der Adrenopause erreicht. (BARTHELHEIMER).

X. DIE ANZAHL DER KINDER

Es standen insgesamt 500 Fälle verheirateter Frauen zur Verfügung; ich kam zu folgendem Ergebnis:

(92)	18,4 %	verheirateter	Frauen	hatten	0	Kinder
(125)	25,0 %	"	"	"	1	Kind
(110)	22,0 %	"	"	"	2	Kinder
(78)	15,6 %	"	"	"	3	Kinder
(95)	19,0 %	"	"	"	4	und mehr Kinder

Zum Vergleich entnahm ich dem STATISTISCHEN JAHRBUCH für das Jahr 1936 folgende Tabelle:

18,4 %	verheirateter	Frauen	hatten	0	Kinder
15,7 %	"	"	"	1	Kind
16,3 %	"	"	"	2	Kinder
13,1 %	"	"	"	3	Kinder
36,1 %	"	"	"	4	und mehr Kinder

Es handelt sich hierbei um einen repräsentativen Querschnitt der Kinderzahlen aller deutschen Ehen aus den Eheschließungsjahren 1907 und früher bis 1936. Diese Jahrgänge entsprechen dem Alter der von mir untersuchten Frauen. Die Gegenüberstellung beider Statistiken zeigt:

a) Der prozentuale Anteil kinderloser Ehen bleibt in beiden Fällen gleich.

b) Der Anteil der 1-Kinderehen ist bei den Korpuskarzinomkranken um 9,3 % höher.

c) Der Anteil der 2-Kinderehen ist bei den Korpuskarzinomkranken um 5,7 % höher.

d) Der Anteil der 3-Kinderehen ist bei den Korpuskarzinomkranken um 2,5 % höher.

e) Der Anteil der 4- und mehr-Kinderehen ist bei den Korpuskarzinomkranken um 17,1 % n i e d r i g e r !

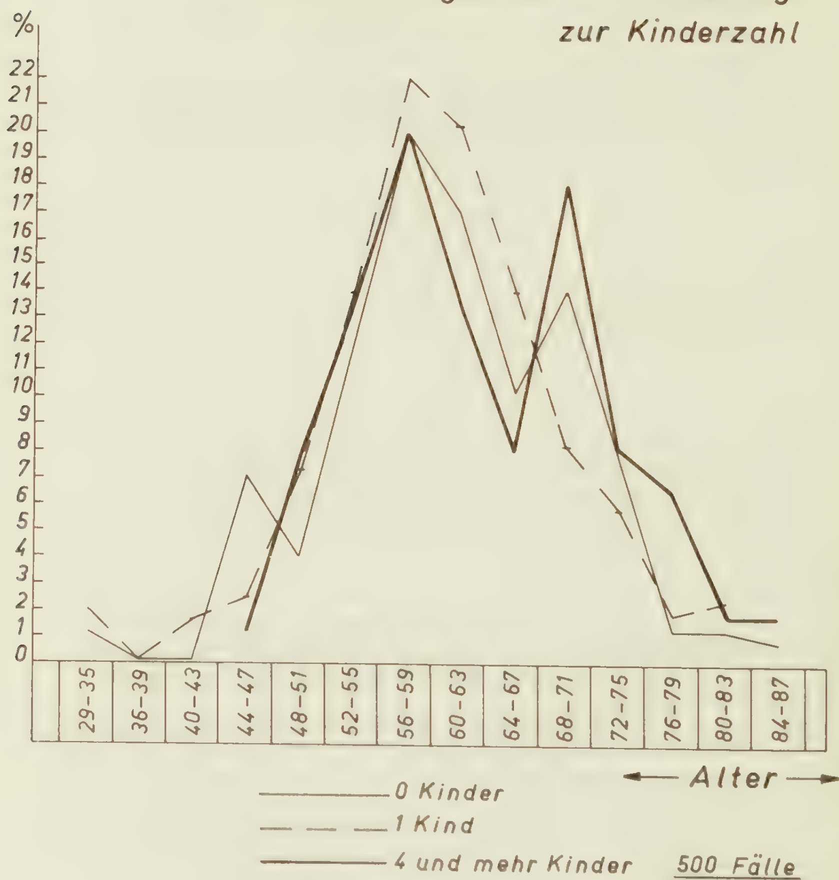
Man ersieht hieraus, daß bei den Korpuskarzinompatientinnen eine ganz deutliche Verschiebung zu Ungunsten kinderreicher Ehen (4 und mehr Kinder) besteht. Der Anteil der kinderlosen Ehen bleibt gleich, dagegen nehmen die 1- und 2-Kinderehen beachtlich zu. Ein ähnliches Ergebnis fand auch CH. WOLF in der Frauenklinik Dresden-Friedrichstadt (1958).

Partus	1	2	3	4	5	6
Anzahl der Korpuskarzinome	20	14	10	9	2	2

In der amerikanischen Literatur finden sich ganz ähnliche Ergebnisse, die alle auf die bekannte Tatsache hinweisen, daß der Anteil der 3- und mehr-Kinderehen beim Korpuskarzinom erheblich niedriger ist als der bei Ehen mit weniger als drei Kindern.

Bei der Durchsicht der Krankenblätter fiel auf, daß extrem hohe Kinderzahlen (6 und mehr Kinder) fast nur bei älteren Jahrgängen zu finden waren. Das Erstbehandlungsalter der Patientinnen mit vielen Kindern lag in fast allen Fällen über 55 Jahren.

Diese Beobachtung gab zu einer genaueren Untersuchung Anlaß, nämlich eine Beziehung zwischen dem Erstbehandlungsalter der Korpuskarzinomkranken und deren Kinderzahl zu finden. Zu diesem Zwecke untersuchte ich jeden einzelnen Jahrgang dahingehend. Bei der folgenden Zeichnung sind jeweils drei Jahrgänge zusammengenommen. Die jeweilige Kinderanzahl wird durch eine bestimmte Kurve wiedergegeben, wobei ich aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die 2- und 3-Kinderkurve verzichtete, da diese ohnehin keine bedeutenden Schlüsse zuließen. Es werden also in der folgenden graphischen Darstellung nur die Kurven für 0, 1 und 4 und mehr Kinder aufgezeigt, und zwar durch verschiedene Strichtechniken voneinander abgesetzt.



Wäre der Anteil der 0, 1, 2, 3, 4 und mehr-Kinderehen gleichmäßig auf alle Jahrgänge verteilt, so müßten die fünf Kurven einander im Verlauf ähnlich sein und Gipfel- und Tiefpunkte sich annähernd decken. Da dies hier nicht der Fall ist, läßt sich daraus folgern, daß sich die durchschnittliche Kinderzahl bei den verschiedenen Altersgruppen ändert.

Besondere Abweichungen sind am Anfang und Ende der Kurven festzustellen, während sie in der Mitte einen ähnlichen Verlauf zeigen. Am interessantesten ist die Darstellung der 0-Kinder- und der 4- und mehr-Kinderkurve.

a) Die 0-Kinderkurve erreicht einen relativen Höchstpunkt bei den Frauen mit dem Erstbehandlungsalter von 44 - 47 Jahren, einen relativen Tiefstpunkt bei denen mit 76 bis 79 Jahren.

b) Die 4- und mehr-Kinderkurve aber zeigt entgegengesetzte Abweichungen. Sie beginnt überhaupt erst beim Alter von 44 - 47 (mit ihrem relativen Tiefstpunkt), beim Alter von 68 - 71 liegt sie verhältnismäßig sehr hoch und hat beim Erstbehandlungsalter von 76 - 79 einen relativen Höchstpunkt.

c) Die 1-Kindkurve verläuft bis zum 65. Lebensjahr erwartungsgemäß, zeigt dann aber einen unerwartet spontanen Abfall, wodurch sie bei den Jahren 68 - 71 und auch bei 76 - 79 weit unter die 4- und mehr-Kinderkurve zu liegen kommt, d. h., sie hat hier absolute Tiefstpunkte.

Diskussion des Ergebnisses

Tritt das Korpuskarzinom früh auf (vor dem 47. Lebensjahr), so handelt es sich, wie schon an anderer Stelle vermerkt, um Frauen mit wenigen Kindern; keine der Patientinnen hatte mehr als drei Kinder. Frauen mit mehr als 4 Kindern hingegen wurden nie vor dem 47. Lebensjahr und nur 8 % von ihnen vor dem 51. Lebensjahr vom Korpuskarzinom befallen. Manifestiert sich das Karzinom jedoch erst nach dem 64. Lebensjahr, so sind überwiegend Frauen mit vielen Kindern (4 und mehr) betroffen.

Man kann also den Schluß ziehen, daß wenige Geburten ein frühes Auftreten des Korpuskarzinoms begünstigen, während Kinderreichtum offenbar das Gegenteil bewirkt. Nun stellt sich natürlich die Frage, warum überhaupt noch so viele Korpuskarzinome in späteren Jahren anfallen,- 18 % der von mir untersuchten Patientinnen erkrankten erst im Alter von 68 - 71 Jahren.

Mir scheint, man kann diese Frage nur so beantworten, daß diese Frauen aufgrund einer gewissen Prädisposition oder wegen anderer Ursachen in jedem Falle vom Korpuskarzinom befallen worden wären und nur zahlreiche Schwangerschaften das Auftreten des Karzinoms zeitlich hinausschoben.

Wie läßt es sich aber erklären, daß mehrere Schwangerschaften eine Frau vor dem Korpuskarzinom schützen bzw. den Zeitpunkt des Auftretens hinauszögern können?

Es wäre möglich, daß durch den ständigen Auf- und Abbau der Uterusschleimhaut während der monatlichen Zyklen und der damit verbundenen, fortgesetzten Zellneubildung sich besonders leicht eine plötzliche Zellentgleisung oder Zellentartung ereignet. Kein Organ im weiblichen Organismus ist einer solch starken Zellregeneration ausgesetzt wie die Uterusschleimhaut. In der Proliferationsphase wird neues Flimmerepithel aufgebaut, das Drüsenepithel wird neu gebildet, das Stroma wächst und die Zahl der Gitterfasern nimmt ständig zu. Am Ende dieser Phase ist die RNS und DNS vermehrt und zahlreiche Mitosen nachzuweisen, die Höhe der Funktionalis beträgt 3,5 - 5 mm (STOECKEL). Nachdem aus dem geplatzten Follikel der Gelbkörper hervorgegangen und der Zyklus in die Sekretionsphase eingetreten ist, wird die Höhe der Schleimhaut noch einige Zeit durch die weitere Einwirkung von Östrogenen und Progesteron aufrecht erhalten, bis der Gelbkörper zugrunde geht und die degenerierte Schleimhaut per vaginam ausgestoßen wird.

Die Östrogenstimulation auf das Endometriumepithel nimmt immer erst in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus ab, wenn durch die Bildung des Progesterons im Corpus Luteum die Follikelhormonausscheidung gebremst wird. Im ‚Progesteronstadium' sieht man dann auch eine deutliche Verringerung der Mitosenzahl, wie das R. KAISER ganz klar aufzeigt, indem er parenteral Gestagene zuführt und daraufhin das proliferierende Endometrium mit einer Abnahme der Zellteilungsrate reagiert. (Sowohl die Drüsen- wie Stromamitosen gehen zurück.)

Aus dem oben Gesagten könnte man schließen, daß die krebserzeugende Wirkung den Östrogenen zuzuschreiben wäre. Diese Tatsache wird von vielen Autoren leidenschaftlich verteidigt, von anderen aber ebenso als unbewiesen abgelehnt. Tatsächlich hat auch noch niemand den Beweis erbringen können, daß Östrogene direkt Krebs erzeugen, wenngleich sie Veränderungen am Endometrium hervorrufen, die nahe an die Schwelle eines Krebses führen.

Zumindest konnte gezeigt werden, daß

a) Karzinome mit glandulär-cystischer Hyperplasie zusammenfielen;

b) Karzinome im Gefolge einer Östrogentherapie auftraten;

c) Karzinome in Zusammenhang mit Östrogentumoren auftraten (CORSCADEN).

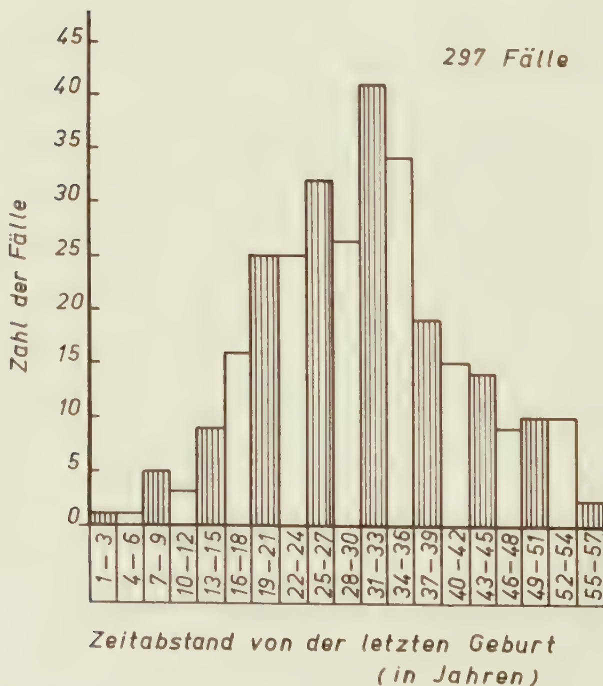
DOMAGK sagt, daß das Follikelhormon ein Faktor der Krebsgenese sei, denn es ruft organotrop, d. h. an seinem Erfolgsorgan, bei Überangebot Proliferationen hervor, auf deren Boden bei entsprechender Disposition das Karzinom entstehen kann.

Diese Behauptung kann ich durch meine Ergebnisse stützen, wie auf Seite 27 dargelegt wird. Betrachtet man nun diese Tatsache näher, so kann man folgern, daß die Frauen, die in ihrem Leben viele Schwangerschaften durchmachen, seltener dem monatlichen ‚Östrogenstimulus' ausgesetzt sind als Frauen mit wenigen Schwangerschaften. D. h. bei dem zyklischen Auf- und Abbau der Endometriumschleimhaut wäre für die Frauen mit zahlreichen Schwangerschaften die Gefahr einer Zellentgleisung weniger gegeben als für Frauen deren Zyklus nie durch eine Gravidität unterbrochen wurde. Daß diese Tatsache allein die ganze Korpuskarzinomgenese nicht erklären kann, ist klar, aber immerhin kommen im Falle einer Gravidität noch karzinomhemmende Faktoren hinzu, wie z.B. gesteigerte Sauerstoff-Versorgung durch Vascularisierung, bessere Ernährung des Uterusgewebes usw. - Wesentlich scheint aber die Ausschaltung der monatlichen Östrogenstimulation und die damit verbundene erhebliche Verminderung der Zellteilungsrate zu sein, was von R. KAISER auch experimentell durch Mitosenzählung am Korpuskarzinom belegt wird. Bei seinen Versuchen sank die Mitosenzahl der Karzinomzellen nach Gestagengaben um durchschnittlich 50 %. - Interessanterweise berichtet auch KOTTMEIER von 11 Frauen mit primärem Korpuskarzinom, daß hinsichtlich des Lungenbefundes (es waren bereits Lungenmetastasen vorhanden!) in 8 von 10 Fällen klinisch und röntgenologisch eine wesentliche Besserung festgestellt werden konnte, nachdem Progesteron verabreicht wurde.

XI. DIE ANZAHL DER ABORTE

Von 600 Frauen hatten insgesamt 153 Frühgeburten (25,5 %), wobei genauere Angaben über das jeweilige Alter der Frucht in den meisten Fällen fehlten.

XII. DAS INTERVALL ZWISCHEN DER GEBURT DES LETZTEN KINDES UND DEM AUFTRETEN DES KORPUSKARZINOMS



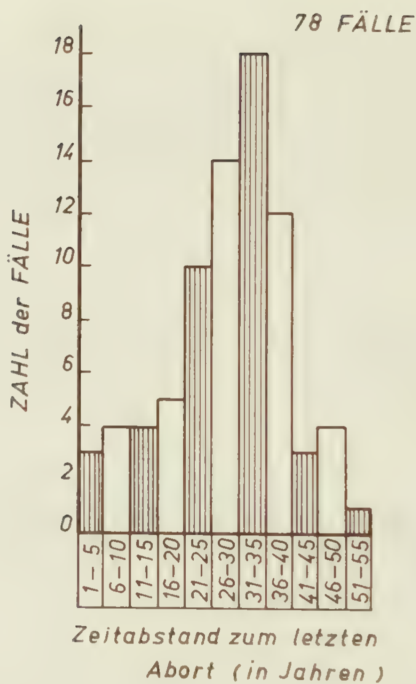
Aus der Darstellung ist zu ersehen, daß die Anzahl der Jahre zwischen dem letzten Kind und dem Auftreten des Korpuskarzinoms zwischen 2 und 56 Jahren schwankt. Aus der Kurve ist also lediglich abzuleiten, daß zwischen der Geburt des letzten Kindes und dem Auftreten des Karzinoms in den meisten Fällen eine Zeitspanne von 31 - 33 Jahren vergeht. CH. WOLF, der an einer Dresdener Frauenklinik ähnliche Untersuchungen anstellte, fand bei einer Patientinnenzahl von 53 folgendes Resultat:

Jahresabstand von der letzten Geburt bis zum Auftreten des Karzinoms	bis 20	bis 30	bis 40	bis 50	über 50 Jahre
Zahl der Patientinnen	7	18	17	9	2

Aus dieser Tabelle sieht man deutlich, daß auch hier die Kulminationspunkte im wesentlichen mit den von mir ermittelten Ergebnissen zusammenfallen.

XIII. DAS INTERVALL ZWISCHEN LETZTEM ABORT UND DEM AUFTRETEN DES KORPUSKARZINOMS

Ebenso wie aus der Kurve des Zeitabstandes zur letzten Geburt ist auch aus der folgenden graphischen Darstellung zu ersehen, daß zwischen letztem Abort und Auftreten des Karzinoms in den meisten Fällen eine Zeitspanne von 31 - 35 Jahren vergeht. Erstaunlicherweise fallen also die Intervall-Maxima beider Kurven zusammen, was vielleicht einer weiteren Untersuchung wert wäre. Für meine Arbeit sind allerdings die ermittelten Ergebnisse nicht zu verwerten, da sie keine besonderen Schlüsse zuließen.


78 FÄLLE
ZAHL der FÄLLE
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1–5
6–10
11–15
16–20
21–25
26–30
31–35
36–40
41–45
46–50
51–55
Zeitabstand zum letzten Abort (in Jahren)

C. ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit versucht, einen Beitrag zur Frage der Ätiologie des Korpuskarzinoms zu liefern. Sie befaßt sich deshalb zunächst mit dem zahlenmäßigen Vorkommen dieses Krebses und stellt nach eingehendem Literaturstudium fest, daß er in ständiger Zunahme begriffen ist. Darauf folgen allgemeine Überlegungen zur Ätiologie des Korpuskarzinoms und anschließend Berichte über Symptome, Einteilung und Therapie sowie Heilungsziffern.

Das zweite Kapitel behandelt die Angaben der Krankengeschichten der I. Universitäts-Frauenklinik München aus den Jahren 1955 - 1961.

Während die Angaben über Adipositas (33,9 % der Patientinnen waren fettleibig) sich recht gut mit anderen Statistiken decken, weichen unsere Zahlenwerte über das Auftreten von Diabetes mellitus beim Korpuskarzinom (3,7 %) von den vergleichbaren Ergebnissen anderer Autoren ab. Bei 6,8 % der Korpuskarzinompatientinnen fanden sich Myome.

In der Folge wurde das Alter der Patientinnen bei Erstbehandlung ihres Karzinoms untersucht und graphisch dargestellt. Während sich das Korpuskarzinom nur sehr selten vor dem 50. Lebensjahr manifestiert, steigt die Zahl der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr rapide an, hat einen ersten Kulminationspunkt zwischen dem 56. - 57. und einen zweiten relativen Höchstpunkt zwischen dem 68. - 71. Lebensjahr.

Der folgende Abschnitt untersucht etwaige Unregelmäßigkeiten in Bezug auf Periodenblutungen, Menarchenalter und Menopausenalter. Es zeigen sich in allen drei Punkten Abweichungen von der Norm, so daß man von einer erhöhten Tendenz zur hormonalen Dysfunktion bei Korpuskarzinomkranken sprechen kann. Deshalb wurde diesem Kapitel eine Abhandlung über die hormonale Situation im Klimakterium angeschlossen, da dies zum Verständnis für die möglichen Ursachen derÄtiologie des Korpuskarzinoms wichtig erschien.

Der folgende Abschnitt ist der eigentlichen Problemstellung dieser Arbeit gewidmet. Er untersucht

1. inwieweit die Anzahl der Kinder bei Korpuskarzinomkranken von derjenigen bei gesunden Frauen abweicht;

2. inwiefern die Kinderzahl den Zeitpunkt des Auftretens des Krebses beeinflußt.

Dabei kam ich zu zwei aufschlußreichen Ergebnissen:

a) Der Anteil kinderreicher Ehen (4 und mehr Kinder) ist bei Frauen mit Korpuskarzinom um 17,1 % niedriger als beim Durchschnitt gesunder Frauen.

b) Das Korpuskarzinom tritt umso später auf, je mehr Kinder die betreffende Patientin hat. Bei Frauen mit mehr als vier Kindern trat der Krebs nie vor dem 47. und nur bei 8 % von ihnen vor dem 51. Lebensjahr auf. Hingegen erkrankte ein sehr hoher Prozentsatz (30,7 %) erst zwischen dem 68. und 71. Lebensjahr.

Diese Ergebnisse legten den Schluß nahe, daß wenige Geburten ein frühes Auftreten des Karzinoms begünstigen, Kinderreichtum aber offenbar das Gegenteil bewirkt. Eine Erklärung hierfür könnte darin gesehen werden, daß die Gefahr einer Zellentgleisung im Endometriumepithel weniger gegeben ist, wenn zahlreiche Schwangerschaften im Leben einer Frau stattfinden, weil dann die Uterusschleimhaut seltener dem monatlichen ‚Östrogenstimulus' ausgesetzt ist und mehr die protektive Wirkung des Progesterons genießt. Ein Zusammenhang zwischen der Wirkung dieser Hormone und der Entstehung des Korpuskarzinoms ist nicht unwahrscheinlich, wenn auch der Beweis noch aussteht, daß Östrogene bei der Frau wirklich Krebs erzeugen können, – man kann zumindest von einer co-carcinogenen Wirkung sprechen.

SCHRIFTTUM

ALBERT A.: Urinary excretion of gonadotropin as a function of age. Hormones and the Agaeing process. p 49 New York: Academic Press Inc. 1955

BARTHELHEIMER J.: Altern und Innere Sekretion. Med.Klin. 49, 245 (1954)

BICKENBACH W.: Vorschläge zur klinischen Einteilung des Carcinoma corporis uteri. Zbl. Gynäkol. 77 (1955) : 1845

BLAIKELY J.B., KOTTMEIER H.L., MARTIUS H., MEIGS J.V.: Classification and clinical staging of carcinoma of the uterus. Amer.J.Obstet.Gynec. 75 (1958) : 1286

BOTELLA-LLUSIÁ: Endocrinologia de la mulier. Barcelona: Ed.Centifica medicina 1956

BUMM E.: Z. für Geb.u.Gynäkolog. 72,217 (1912)

CHIARI H.: Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, 2. Aufl., Band IV, Seite 535.

CORSCADEN J.A. und GUSBERG S.B.: Amer.J.Obstet.Gynec. 1947, BD 53, S. 419, zitiert auf Seite 13.

CORSCADEN J.A.: Gynecologie Cancer, sec. Ed., Baltimore 1956, Seite 312, 318, 319, 324, 325.

CROSSEN R.J. and HOBB J.E.: Relationship of late menstruation of carcinoma of the corpus uteri. J. Missour. M.A. 32: 361, 1935

DEHLER H.: Das gynäkologische Röntgenkarzinom. Arch. Gynäk. 130 (1927) : 1005

DIBBELT L., MÜLLER H.G., EHLERS F.: Zschr. f. Geb. u. Gynäkol. 1963, BD 160, Seite 1

DOCKERTY M.B., LOVELADY S.B., FOUST G.T.,JR.: Carcinome of the corpus uteri in young women. Amer.J.Obstet. Gynec. 1951, 61, 966

DOMAGK G.: Zschr. für Krebsforschung 44 : 110

ELERT R.: Myasthenia gravidarum-Addisonismus gravidarum. Zbl. für Gynäkol. 1943 66 : 417

GARNET J.D.: Amer.J.Obstet.Gynec. 1958, Bd.76,S.11

HAUSER G.A. und WENNER R.: Das Klimakterium der Frau, erschienen in Ergebn. der Inn.Med. und Kinderhlk. 1961, Bd. 16, S. 138

HARNETT W.L.: A statistical report of 955 cases of the cervix uteri and 321 cases of cancer of the corpus uteri. Brit. J. Cancer, 3 : 433, 1949

HEALY W.P. and BROWN R.L.: Experience with surgical and radiation therapy in carcinoma of the corpus uteri. Amer.J.Obstet.Gynec. 38 : 1083, 1940 (zitiert auf Seite 14)

HEALY W.P. and CUTLER M.: Radiation and surgical treatment of carcinoma of the body of the uterus. Results in 100 cases from the Memorial Hospital New York. Amer.J.Obstet.Gynec. 1930 19 : 457 (zitiert auf Seite 10)

HERTIG A.T., SOMMERS S.C. and BENGLOFF H.: Genesis of endometrial carcinoma; cases 19 to 35 years old. Cancer, 2 : 957, 1949

HINSELMANN: Die Ätiologie, Symptomatologie und Diagnostik des Uteruskarzinoms. Veit-Stoeckel, Bd. VI/2 : 854, 1930

HOEVER B.: Korpuskarzinom und Radiumstr. mit Berücksichtigung der Frühschäden. Inaug. Diss. 1947

HOFFMANN D.: Klinik der Strahlentherapie, Urb. & Schwarzenberg München-Berlin, 1963 S. 199, 189.

HUBER H.: Tumorbildung am Genitale nach Röntgenkastration. Vortrag 32. Tagung Deutsch. Ges. f. Gynäkol. Frankfurt 1958 (zitiert auf Seite 16)

HUBER H.: Arch. Gynäkol. 183 (1953) : 457

JORES A.: Klinische Endokrinologie, 2. Auflage Springer Verlag 1942

JOSLIN E.P. u.a. New England J. Med. 260, 486 - 488, 1959 Diabetes und Krebs.

KAISER R.: Der cytostatische Effekt verschiedener gestagener Substanzen. - Moderne Entwicklung auf dem Gestagengebiet, Hormone in der Vet. Med. Springer Verlag 1960 S. 64 - 68

KASANMANSCHEFF L.: Uteruskarzinom und Diab. Mell. Inaug. Diss. Erlangen 1956

KOTTMEIER H.L.: Erfahrungen mit Progesteron in Fällen von Korpuskarzinomen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22 (1962) : 1070 - 1072

LAHM W.: Zur Ätiologie und Histiogenese des verhornenden und nicht verhornenden Plattenepithelkarzinoms des Uteruskörpers. Arch. Gynäkol. 112; 920.

LIMBURG H. und THOMSEN K.: Das Adenokarzinom des Collum Uteri. Stuttgart 1949

MARBLE A.: Diabetes and Cancer, New England J. Med. 211 : 339, 1934

MASSON J.C. and GREGG R.D.: Carcinoma of the body of the uterus; Experience of Mayo Clinic for 24 years. Surg., Gynec. and Obstet. 70:1083, 1940.

MOSS W.T.: Amer. J. Roentgenol. 1947, 58: 203.

NELSON W.D.: Endometrial and myometrial changes, including fibromyomatous nodules, induced in the uterus of the guinea pig by the prolonged administration of estrogenic hormone. Anat. Rec. 68 : 99, 1937.

PALMER J.P. und Mitarbeiter: A statistical study of cancer of the corpus uteri. Amer. J. Obstet. Gynec. 58:457, 1949.

RANDALL C.L.: The significance of increased menstrual bleeding in women over forty. New York Stat. J. Med. 43 : 1635, 1943.

RIES J.K.: Röntgen und Radiumstrahlen als Krebsursache in der Gynäkologie. In „La prophylaxie en gynèologie et obstretique", Genf 1954.

RUMMEL A.: Z. Geburtsh. 1958, Bd. 150, S. 200.

SCHAUENSTEIN: Ein Fall von prim. Plattenepithelkarzinom d. Cervix und flächenhafte Ausbreitung auf der Schleimhautoberfläche d. Korpus Uteri. Gynäkol. Rundschau 1, 1907

SCHEFFEY L.C.: Malignancy subsequent to irridation of the uterus for benign conditions. Amer.J.Obstet.Gynec. 44 : 925, 1942.

SELYE H.: Textbook of Endocrinology, Montreal 1947.

SPECHTER H.J.: Z. Geburtsh. Gynäkolog. 139 (1953) : 211

STACY L.J.: Carcinoma of the fundus of the uterus. Surg., Gynec. and Obstet 49 : 43, 1929.

STATISTISCHES JAHRBUCH für das Dritte Reich: Statistisches Reichsamt, 57. Jahrgang, 1938, S. 21, 40, 67.

STOECKEL W.: Lehrbuch für Gynäkologie, Leipzig 1960, 14. Auflage, S. 252, 350, 561.

TONUTTI E.: Über die Sekretionsbiologie des HVL, betrachtet an den Wechselbeziehungen von Schilddrüse und Nebennierenrinde. Vitam. u. Horm. 5, 108, 1944.

VOGT E.: Strahlentherapie, 15 (1923) : 470

WEBER E.: Gynäkol. 1961, Bd. 151, S. 232.

WERNER P.: Wien. klin. Wochenschrift 105, 1925

WIMHÖFER H., ZEITZ H. und RUNGE H.: Bericht über 403 Korpuskarzinome (1935 - 1949), ein Beitrag zur Frage der Stadieneinteilung und Therapie. Gebh. u. Frauenh. 15 : 209, 1955.

WINTZ H. und WITTENBECK F.: In Veit-Stoeckel, Handb. d. Gynäkolog., Bd. IV, 2. Hälfte, 1. Teil, S.246,323,879. München 1933.

WOLF CH.: Klinik und Therapie des Carcinoma Corporis Uteri. Inaug.Diss., Dresden 1958.

ZONDEK B.: Hormon des Ovariums und des HVL. Wien 1935, Springer Verlag.

L E B E N S L A U F

Am 30. Juni 1936 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Hans Engelbrecht und seiner Frau Elisabeth, geb. Stollsteimer, geboren.

Von 1942 - 1947 besuchte ich die Volksschule und von 1947 - 1957 das Wittelsbacher Realgymnasium München, wo ich am 18. 7. 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Beginn des medizinischen Studiums an der Universität München im Wintersemester 1957/58. Vorphysikum am 3. 3. 1959 und ärztliche Vorprüfung am 20. 10. 1960 in München.

Erstes klinisches Semester an der Universität Heidelberg (1960/61), das zweite wieder in München (1961). Drittes bis sechstes klinisches Semester an der medizinischen Akademie Düsseldorf, wo ich am 21. 1. 1964 mein Universitätsstudium mit dem medizinischen Staatsexamen beendete.